

Aus der psychiatrischen und Nervenklinik der Univ. Erlangen  
(Direktor: Prof. Dr. F. FLÜGEL)

## Humorale Veränderungen unter neuroleptischer Behandlung\*

Von

**W. BRUSCHA**

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 2. Juli 1957)

Die eindrucksvollen klinischen Beobachtungen unter neuroleptischer Behandlung haben uns veranlaßt, der Frage nachzugehen, inwieweit bei Untersuchungen mit den klinisch gebräuchlichen Laboratoriumsmethoden Veränderungen somatischer Funktionen zu fassen sind. Wir haben deshalb den Einfluß von Chlorpromazin<sup>1</sup> und Reserpin<sup>2</sup> teilweise bei akuter Verabreichung, aber insbesondere bei langdauernder Medikation auf Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, elektrophoretische Eiweißfraktionen, Calcium-Kaliumspiegel im Serum und Glucose-doppelbelastungen bei verschiedenen psychiatrischen Patienten untersucht. Im folgenden soll ein zusammenfassender Überblick unserer Untersuchungsergebnisse gegeben werden, wobei die von anderen Autoren durchgeführten Stoffwechseluntersuchungen nur insoweit berücksichtigt werden, als sie den hier gegebenen Problembereich berühren.

### Ergebnisse

**1. Veränderungen des weißen Blutbildes bei chronischer Chlorpromazinbehandlung.** Wir haben über mehrere Wochen Blutbilder bei Chlorpromazinbehandelten Patienten mit peroralen Dosen von 100 bis 400 mg pro die untersucht. Dabei konnten wir im weißen Blutbild folgendes beobachten: Eine Vermehrung der Gesamtleukocyten, die nach einigen Tagen ihren Höhepunkt erreicht hatte, dann etwa gleich blieb und innerhalb 4—5 Wochen wieder abnahm, und eine Linksverschiebung die sich erst nach 2 Wochen stärker bemerkbar machte. Die Eosinophilen und Monocyten waren bei einzelnen Patienten in den ersten beiden Tagen leicht vermindert, stiegen in den folgenden Tagen aber generell an und hatten nach 2 bzw. 3 Wochen die Gipfelwerte erreicht. Nach 4—5 Wochen nach Beginn der Behandlung näherten sie sich den Ausgangswerten wieder. Unsere Untersuchungen wurden von HIOB u. HIPPIUS im wesentlichen bestätigt.

\* Herrn Prof. F. FLÜGEL zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> Megaphen „Bayer“.

<sup>2</sup> Serpasil „Ciba“.

## 2. Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Elektrophorese-Eiweißfraktionen bei chronischen Chlorpromazingenaben.

Diese Untersuchungen ergaben auch bei ausschließlich peroral behandelten Patienten eine Zunahme der Beschleunigung, die in den ersten Behandlungstagen — bei einzelnen Patienten erst nach über einer Woche — im Mittel von 8 auf 30 mm in der 2. Std anstieg und sich innerhalb von 4—5 Wochen wieder zurückbildete. Diese Ergebnisse wurden inzwischen ebenfalls von HIOB u. HIPPIUS u. a. bestätigt. Unsere elektrophoretischen Beobachtungen nach der Methode von GRASSMANN und HANNIG unter peroraler Medikation zeigten einen Abfall der Albumine und eine entsprechende Zunahme der Globuline mit Ausnahme der  $\gamma$ -Fraktion regelmäßig schon am 1. Tag nach Behandlungsbeginn. Auch hier war eine Rückbildung innerhalb von 4 Wochen zu sehen. TRIGOS u. Mitarb. fanden ebenfalls einen Abfall der Albumine. Von den Globulinen stieg bei ihren Untersuchungen nur die  $\beta$ -Fraktion an und zeigte eine Spaltung, die bei unseren Patienten nur in einigen Fällen angedeutet sichtbar war.

**3. Veränderungen des weißen Blutbildes unter Reserpin.** Bei mehrwöchiger peroraler Reserpinbehandlung, bei einer täglichen Dosis von 3—14 mg, ließen die Blutbilder eine Verminderung der Eosinophilen (im Mittel um 40%) und der Mono- und Lymphocyten erkennen. Die Gesamtleukocyten und Segmentkernigen vermehrten sich. Unter fortlaufender Medikation begann nach 1—3 Wochen die Rückbildung dieser Veränderungen, wobei sich im Mittel die Segmentkernigen nach 2 bis 3 Wochen, die Eosinophilen nach 3—4 Wochen den Ausgangswerten weitgehend genähert hatten. Inzwischen haben GELLER u. MAPPES ebenfalls eine Eosinopenie und Monoocytenverminderung bei ruhigen Kranken unter Reserpin beobachten können. Was die Veränderungen des Blutbildes nach akuter Verabreichung von Reserpin betrifft, so haben wir in einer noch nicht publizierten Untersuchungsreihe nach i. v. Injektion von 5 mg Reserpin beobachten können, daß die absolute, in der Kammer nach RANDOLPH ausgezählte Eosinophilenmenge im Mittel um 58% abfiel. Der Tiefstand war nach 4—7 Std post injectionem erreicht. Zugleich zeigte sich eine mäßige Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl, der Segmentkernigen mit starker Linksverschiebung und eine Vermehrung der Monocyten. Bei einer Kontrollgruppe prüften wir die Frage, inwieweit das Lösungsmittel das Blutbild beeinflußt. Es zeigte sich, daß bei Verabreichung der entsprechenden Mengen des Lösungsmittels von Reserpin keine derartigen Veränderungen auftreten. Die Eosinophilen dieser Kontrollgruppe stiegen dagegen im Laufe des Tages leicht an.

Behandlungen mit extrem hohen Reserpininjektionen (40 mg pro die) ergaben am 2.—3. Tag eine Verminderung der Eosinophilen auf 15 bis 30% des Ausgangswertes (20 Patienten), welche nach 2—8 Tagen — allerdings oft erst unter Verminderung der Dosis — abklang, eine

Lymphopenie und eine Vermehrung der segmentkernigen Leukocyten. Während zu allen übrigen Untersuchungsreihen nur psychomotorisch ruhige Patienten herangezogen wurden, befanden sich bei der Reihe mit extrem hohen Reserpindosen auch erregte Kranke, die in gleicher Weise reagierten wie die anderen.

**4. Veränderungen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit unter chronischer Reserpinbehandlung.** Die BSG unter peroralen Reserpingaben zeigte eine mäßige Beschleunigung im Mittel von 10 auf 15 mm in der 2. Std, die sich innerhalb von Tagen bis 2 Wochen ausglich. Diese Senkungsbeschleunigung war gegenüber den Veränderungen bei Chlorpromazin nicht so ausgeprägt und bildete sich rascher zurück. (Es soll noch erwähnt werden, daß alle unsere bisher geschilderten Untersuchungsergebnisse unter Chlorpromazin und unter Reserpin in den wesentlichen Punkten statistisch gesichert werden konnten.)

**5. Glucosedoppelbelastungen bei chronischer Reserpin- und Chlorpromazin-Reserpinbehandlung.**<sup>1</sup> Unsere Untersuchungen (Blutentnahme aus der Fingerbeere) erfolgten nüchtern vor und in halbstündlichen Zeitspannen nach der Einnahme von  $2 \times 50$  g Traubenzucker in einem Abstand von 90 min. Es wurden Doppelbestimmungen vorgenommen und der Gehalt an reduzierenden Substanzen nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN ermittelt. (Bestimmungen nach CREZELIUS-SEIFERT, die trotz der weniger großen Genauigkeit in einer anderen Untersuchungsreihe gleichgeartete Ergebnisse zeigten, wurden hier nicht verwertet.) Die Untersuchungen wurden erst an 6 Patienten vorgenommen, die im Rahmen der in der hiesigen Klinik üblichen Behandlung (FLÜGEL) bereits ein medikamentöses akinetisch-abulisches Syndrom mit Amimie, Speichelfluß und erheblicher Verlangsamung erkennen ließen. Später wurden 12 Patienten systematisch in folgender Weise untersucht: Nach mindestens 8tägigem klinischen Aufenthalt (auf eine genormte Kost wurde verzichtet, da eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch die übliche, relativ einheitliche Klinikverpflegung nicht zu erwarten war [HOLMGREN u. WOHLFAHRT]), in welchem die Kranken, die vorher mindestens 3 Monate nicht behandelt worden waren, keine Medikamente erhielten, wurde die erste (1 d. Abb.) Doppelbelastung vorgenommen. Dann wurden 8—12 Tage täglich 8—14 mg Reserpin peroral verabfolgt und die 2. Untersuchung (2) vorgenommen; bei gleichbleibender Reserpingabe wurden 10—24 Tage lang per oral zusätzlich 500—600 mg Chlorpromazin gegeben. Danach wurde die 3. Blutzuckerbelastung (3) und 8—12 Tage nach Absetzen des Medikamentes die letzte Untersuchung (4) vorgenommen.

Es zeigten sich dabei folgende Ergebnisse (s. Abb.). Im Vergleich zur jeweils ersten Untersuchung kam es während der folgenden Belastungen regelmäßig und unabhängig von der Krankheit zu einer deutlichen Ver-

<sup>1</sup> Die folgenden Untersuchungen wurden gemeinsam mit O. RAESTRUP durchgeführt.

schiebung der Kurven im Sinne eines negativen Staub-Effektes bei allen Patienten. Dabei war eigenartig, daß es grundsätzlich nicht darauf ankam, wie lange die Präparate gegeben wurden; d. h. in selteneren Fällen zeigte schon die 2. Kurve pathologische Werte (Pat. Zi.), die 3. Kurve war immer pathologisch. Wenn man bei diesen Kranken die ersten 3 Kurven

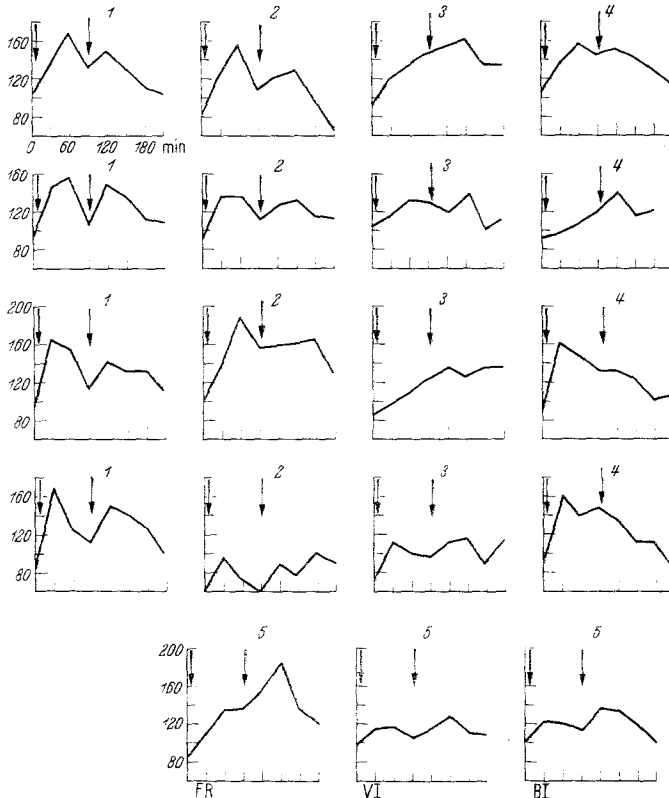


Abb. 1. Blutzuckerkurven bei Traubenzucker-Doppelbelastungen

1 Vor Beginn der Behandlung;

2 nach 8—12 Tagen bei 6—14 mg Reserpin pro die;

3 nach weiteren 10—14 Tagen bei Reserpin und 500—600 mg Chlorpromazin pro die;

4 5—12 Tage nach Absetzen der Medikation;

5 nach mehrwöchiger Reserpin- und Chlorpromazinbehandlung bei Vorhandensein eines ausgeprägten akinetisch-abulischen Syndroms; ↓ 50 g Traubenzucker peroral

verglichen, ließ sich unschwer erkennen, daß die 2. Kurve oft einen deutlichen Unterschied gegenüber der 1. ergab und schon auf eine Verschiebung hinwies, wenn sie auch allein betrachtet noch nicht pathologisch war. Bemerkenswert war die Tendenz zur Nivellierung der Kurvenverläufe während der Behandlung mit oft völligem Fehlen der Blutzuckersenkung zwischen den beiden Glucosegaben. Des öfteren war der Anstieg des Blutzuckers nach der ersten Gabe sehr verzögert. Wurden

die Präparate abgesetzt, so kam es meist nach durchschnittlich 10 Tagen zu einer Rückkehr zum Ausgangswert. Es kam aber auch vor, daß zu diesem Zeitpunkt keine Normalisierungstendenzen sichtbar wurden, sondern erst 2—3 Wochen später. Als weiteres Ergebnis ließ sich bei den Patienten, die mehrere Monate behandelt worden waren und bei denen inzwischen ein akinetisch-abulisches Syndrom aufgetreten war, erkennen, daß erheblich pathologische Blutzuckerkurven resultierten (5 der Abb.). Diese normalisierten sich ebenfalls wieder nach dem Absetzen der Medikamente bzw. bei Rückbildung des extrapyramidalen Syndroms. Auffallend war auch hier, daß sich manchmal nach Absetzen bei Vorhandensein der Akinese die Blutzuckerbelastungskurve normalisierte, manchmal aber erst längere Zeit nach Abklingen des akinetischen Syndroms. In Ausnahmefällen haben wir beobachten können, daß während hoher Medikamentendosen erst nach Wochen eine pathologische Kurve sichtbar wurde. Erwähnt werden soll noch, daß im Rahmen der Untersuchungsreihe der akinetischen Patienten die Dauer der Veränderungen und der Grad unabhängig davon waren, ob Reserpin allein oder beide Medikamente zusammen gegeben wurden. Eine Korrelation des Veränderungsgrades und der Dauer zu einem bestimmten Leiden war ebenfalls nicht zu beobachten. Ergänzend sei noch bemerkt, daß wesentliche Veränderungen des Nüchternblutzuckerspiegels nicht sichtbar waren. Ein Patient, der wegen einer bereits vor Beginn der Behandlung pathologischen Belastungskurve nicht in die Untersuchungsreihe aufgenommen wurde, ließ bei der 2. Untersuchung (unter Reserpin) eine leichte und bei der 3. Untersuchung (Chlorpromazin und Reserpin) eine stärkere Hebung des Kurvenverlaufes erkennen, während 12 Tage nach Absetzen der Medikamente ein normaler Kurvenverlauf mit Erniedrigung des 2. Gipfels resultierte.

### Besprechung der Ergebnisse

Versucht man diese Untersuchungsergebnisse hinsichtlich ihrer funktionellen Bedeutung zu interpretieren, so lassen sich die bei chronischer Chlorpromazinbehandlung eintretenden Blutbildveränderungen als Ausdruck einer trophotropen Regulationstendenz auffassen. Diese Blutbildveränderungen pflegen sich im allgemeinen erst nach 1—2 Tagen auszubilden, vorher ist in einzelnen Fällen eine leichte Verminderung der Eosinophilen und monocytären Elemente zu beobachten. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen von DELAY u. DENIKER und STAEHELIN u. KIELHOLZ, welche die Veränderungen des Blutbildes in den ersten Stunden nach Chlorpromazininjektion untersucht haben. Sie beobachteten nämlich dabei einen Abfall aller weißen Blutzellen. KÜCHLER u. KOCH, die im Tierversuch einen Abfall der Leuko- und Lymphocyten auch nach Entfernung der Nebennieren sahen, führten diesen Abfall auf eine Sympathikolyse zurück. Inwieweit dies zutrifft, vermögen wir nicht zu beurteilen.

Entsprechend der trophotropen Tendenz des weißen Blutbildes findet sich auch eine Verschiebung des Kalium-Calcium-Spiegels im Serum in Richtung einer Alkalose. In der Zeit, in der sich die trophotrope Tendenz im Blutbild und im Calcium-Kalium-Spiegel abzeichnet, steigt der Albumin-Globulin-Quotient im Serum, der unmittelbar nach Behandlungsbeginn vermindert war, wieder an. Die Bereitschaft der Haut zu allergischen Reaktionen fällt zeitlich mit der trophotropen Auslenkung der Regulation zusammen. Bemerkenswert ist, daß diese in der ersten Zeit der Chlorpromazinkurer folgenden vegetativen Verschiebungen nach Tagen ihren Höhepunkt überschreiten und eine Rückbildung erkennen lassen, die allerdings oft nicht völlig bis in den Normbereich hineinführt. Dies stimmt gut mit den klinischen Beobachtungen überein, daß nach etwa 3—4 Wochen ein neues, relativ stabiles Gleichgewicht erreicht wird (FLÜGEL).

Die Blutbildveränderungen unter Reserpin verlaufen völlig anders als die unter Chlorpromazin. Hier ist bereits in den ersten Stunden eine ausgeprägte ergotrope Einstellung sichtbar, die über Tage hinaus andauert und erst im Verlauf von Wochen langsam zurückgeht. Diese Veränderungen entsprechen weitgehend der Stellung A der vegetativen Gesamtumschaltung nach FERDINAND HOFF. Eine auffallend lange Dauer der Eosinopenie weist in besonderem Maße auf die protrahierte Einwirkung ergotroper Regulationstendenzen hin.

Das verschiedene Verhalten der Blutbildveränderungen unter Chlorpromazin und unter Reserpin, das als Ausdruck trophotroper bzw. ergotroper Regulationstendenzen aufgefaßt wurde, läßt weitgehende Parallelen zum klinischen Wirkungsbild und Verlaufstypus der Chlorpromazin- und der Reserpinmedikation erkennen. Während die Chlorpromazinwirkung klinisch vorwiegend durch einen initialen Dämpfungseffekt charakterisiert ist, dessen trophotrope Tendenz sich vor allem in der zu Beginn der Behandlung auftretenden Schlafphase abzeichnet, tritt der psychische Dämpfungseffekt des Reserpin bei der üblichen Medikation mit Dosen von 5—15 mg meist erst nach Tagen bis Wochen deutlich hervor, während in dem vorhergehenden Zeitraum Reiz- und Unruheerscheinungen überwiegen können. Diese Irritationsphänomene sind, wie besonders die Erfahrungen mit extrem hohen Reserpindosen bei der sogenannten Reserpin-Stoßbehandlung gezeigt haben, wahrscheinlich auf einen enthemmenden Effekt auf Regulationsapparate des Stammhirns zurückzuführen (FLÜGEL). In den Rahmen dieser irritativen Enthemmungsphänomene sind unseres Erachtens auch die ergotrop gerichteten Verschiebungen einzuordnen. Damit zeigt in humoraler Beziehung die Reserpinbehandlung weitgehende Analogien zu den regulativen Veränderungen unter Krampfbehandlung (GELLHORN).

Die Ergebnisse der Blutzuckeruntersuchungen bedürfen einer besonderen Besprechung. Die Beobachtungen der verschiedenen Autoren sind

uneinheitlich. Während sich meist keine gleichgerichteten Abweichungen des Blutzuckerspiegels erkennen ließen (DESCAMPS, DELAY u. DENIKER, STAEHLIN u. KIELHOLZ, BADRE, NITSCH) und auch bei Belastungen z. B. von COURVOISIER u. Mitarb. und GABBE keine verwertbaren Verschiebungen in einer Richtung gesehen wurden, konnten CHARATAN u. BARTLETT nach i.v. Injektion von 50 mg Chlorpromazin bei Glucosebelastung einen verlängerten und leicht erhöhten Blutzuckerkurvenverlauf nachweisen. SIMOES u. OSWALD erhielten ein ähnliches Ergebnis im Tierversuch mit hoher Dosierung. Es ist bei der Verschiedenheit der Befunde fast nicht möglich, eine Erklärung dafür zu finden. Wahrscheinlich können hier Unterschiede in der Ausgangslage und der Dosierung eine wesentliche Rolle spielen.

In ähnlicher Weise sind auch die Ergebnisse über das Blutzuckerverhalten nach Reserpin relativ wenig einheitlich. Während KUSCHKE u. FRANTZ, GAYER u. HONHEISER und ACHELIS u. KRONEBERG im Tierversuch Anstiege des Nüchternblutzuckers und NEUGEBAUER u. LANG und RICCI u. RICORDATI und LANDGREBE eine Senkung des Nüchternblutzuckers sahen, wurden von den übrigen Autoren insbesondere bei Untersuchungen am Menschen keine gleichgerichteten Abweichungen beobachtet. Bei Vergleich der angewandten Reserpinmenge zeigte sich, daß in der Regel erst bei hoher Dosierung im Tierversuch ein blutzuckersteigernder Effekt sichtbar wurde<sup>1</sup>, der durch Hydergin weitgehend gehemmt werden konnte, wie KUSCHKE u. FRANTZ nachwiesen.

Unsere fortlaufenden Untersuchungen des Blutzuckerhaltens unter Reserpin und Chlorpromazin-Reserpin bei peroraler Glucosedoppelbelastung haben ausgeprägte Veränderungen ergeben, die neben einem verzögerten Anstieg und einem negativen Staub-Effekt vor allem durch eine Nivellierung des normalen Verlaufes gekennzeichnet sind. Es erscheint wesentlich, daß dieses pathologische Verhalten nicht erst im abulisch-akinetischen Zustand, sondern schon nach 2—3 wöchiger Medikamentengabe und auch manchmal noch Wochen nach Absetzen der Medikamente und Abklingen des erwähnten Syndroms vorhanden war. Weiter ist bemerkenswert, daß sich die Blutzuckerkurven regelmäßig im weiteren Verlauf normalisierten und daß im akinetisch-abulischen Zustand auch bei reiner Serpasilmedikation ähnliche Befunde wie bei kombinierter Behandlung nachzuweisen waren. Wir sind nicht in der Lage zu sagen, welche Veränderungen hormoneller oder humoraler Mechanismen hierbei eine Rolle spielen. Von einem mehr funktionsanalytischen Gesichtspunkt aus betrachtet, scheint uns das wesentliche Moment dieser Veränderungen zunächst in einer gewissen regulatorischen Starre zu liegen. Offensichtlich ist das normalerweise fein ausgewogene regulato-

<sup>1</sup> Nach unseren noch im Gange befindlichen Untersuchungen bei der Reserpinstoßbehandlung ist hier eine Steigerung des Nüchternblutzuckers nachweisbar.

rische Spiel entdifferenziert und eingeengt. Diese charakteristischen Veränderungen, die sich in ausgeprägter Form insbesondere im akinetisch-abulischen Zustand finden, scheinen uns damit der sichtbare Ausdruck eines tiefgreifenden Wandels vegetativer Regulationen zu sein.

Es zeigt sich somit eine Reihe von recht charakteristischen Veränderungen humoraler Funktionen unter neuroleptischer Behandlung. Diese Veränderungen erklären zwar nicht den eigenartigen psychischen Effekt dieser Mittel, scheinen jedoch in einer mehr oder minder mittelbaren Weise mit dem eigentlichen Wirkungsmechanismus dieser sicherlich tief in zentrale Regelapparate eingreifenden Substanzen gekoppelt zu sein.

### Zusammenfassung

Es wird über die Einwirkung von Chlorpromazin und Reserpin auf Blutbild, BSG, elektrophoretische Eiweißfraktionen und Ca-K-Spiegel im Blutserum und auf Blutzuckeränderungen bei Glucose-Doppelbelastungen berichtet.

Unter Chlorpromazin zeigte sich eine in den ersten Tagen zunehmende BSG, eine Leukocytose, Eocinophilie und Monocytose, später auch eine Linksverschiebung; diese Veränderungen bildeten sich nach 4—5 Wochen nach Beginn der Behandlung wieder zurück. Die Albumine nahmen zunächst ab, die Globuline stiegen an mit Ausnahme der  $\gamma$ -Fraktion. In den folgenden Tagen begann eine Rückbildung dieser Veränderungen. Der Ca-K-Spiegel zeigte eine trophotrope Tendenz. — Unter Reserpin trat in den ersten Stunden ein Eosinophilensturz (bei extrem hohen Dosen auf 15—30% des Ausgangswertes) mit mäßiger Leukocytose und Linksverschiebung und Monocytose ein, nach einigen Tagen machte sich eine Verminderung der Mono- und Leukocyten bemerkbar. 1—3 Wochen später begann die Rückbildung aller Veränderungen, die nach 4 Wochen nahezu abgeschlossen war. Die Beschleunigung der BSG war im Vergleich zu Chlorpromazin geringer. — Glucose-Doppelbelastungen ließen nach 2—3 Wochen eine Verschiebung der Kurven im Sinne eines negativen Staubeffektes erkennen, oft auch andere Auffälligkeiten. Im akinetisch-abulischen Zustand war die Kurve immer pathologisch. Die Rückbildung setzte regelmäßig, manchmal aber erst Wochen nach Absetzen der Medikamente, ein.

Die Befunde wurden als Ausdruck einer trophotropen (Chlorpromazin) bzw. ergotropen (Reserpin) Einstellung gedeutet und Parallelen zu klinischen Beobachtungen gezogen. Das Verhalten des Blutzuckers wurde als Zeichen einer Änderung regulatorischer Vorgänge aufgefaßt.

### Literatur

ACHELIS, J. D., u. G. KRONEBERG: siehe GAYER u. HONHEISER (Pers. Mitt. 1955). — BADRE, G.: Chirurgie et Hibernation artificielle. *Anesth. et Analg.* **11**, 53 (1954). — BRUSCHA, W.: Veränderungen der Blutkörperchensenkungsgeschwin-



digkeit und der Elektrophorese-Eiweißfraktionen bei Megaphen-behandelten Patienten. *Klin. Wschr.* **1954**, 669. — Veränderungen des weißen Blutbildes und der Calcium-Kalium-Werte bei Megaphen-behandelten Patienten. *Klin. Wschr.* **1954**, 805. — Veränderungen des weißen Blutbildes bei hochdosierter Behandlung mit Serpasil. *Klin. Wschr.* **1955**, 624. — CHARATAN, F. B. E., and N. G. BARTLETT: The Effect of Chlorpromazine (Largactil) on Glucose Tolerance. *J. Ment. Sci.* **101**, 341, 423 (1955). — COURVOISIER, S., J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLSKY et P. KOETSCHET: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(Diméthylamino-3'-propyl)-10-Phénothiazine (4560 R. P.). *Arch. internat. Pharmacodynamie* **92**, 305 (1953). — DELAY, J., et P. DENKER: Réactions biologiques observées au cours du traitement par le chlorhydrate de diméthyl-amino-propyl-N-chloro-phénothiazine (4560 R. P.). *Journ. d. Psychiatries de langue Française-Luxemburg* **22**.—26. 7. 1952. — DESCHAMPS, A.: Hibernation artificielle en psychiatrie. *Presse méd.* **1952**, 60, 944. — FLÜGEL, F.: Neuro-psychiatrische Erfahrungen über die Wirkung des Rauwolfia-Alkaloides Reserpin (Serpasil). *Med. Klin.* **1955**, 50, 509. — Über medikamentös erzeugte parkinsonähnliche Zustandsbilder. *Med. Klin.* **1955**, 50, 634. — FLÜGEL, F., u. D. BENTE: Das akinetisch-abulische Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* **1956**, 2071. — GABBE, G.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit des Kohlenhydratstoffwechsels bei Diabetikern durch das Phénothiazinderivat Megaphen. Inaug.-Diss. Düsseldorf 1955. — GAYER, J., u. G. HONHEISER: Die Wirkung von Alkaloiden der Rauwolfia serpentina Benth. auf den Blutzucker. *Ärztl. Forsch.* **10**, 98 (1956) Würzburg. — GELLER, W., u. C. MAPPE: Über die Verträglichkeit hoher Serpasildosen. *Ärztl. Wschr.* **1956**, 413. — GELLHORN, E.: Physiological foundations of Neurology and Psychiatry. Minneapolis. The university of Minnesota press, 1953. — HIOB, J., u. H. HIPPUS: Agranulocytose nach Behandlung mit Phénothiazinderivaten. *Ärztl. Wschr.* **1955**, 924. — HOLMGREN, H., u. S. WOHLFAHRT: Blutzuckerstudien bei Geisteskranken und psychisch Abnormen. *Acta psychiatr. (Copenh.) Suppl. XXXI*, 1944. — KLEINSORGE, H., K. RÖSNER u. H. H. WITTIG: Klinische und experimentelle Beobachtungen bei Anwendung von Phénothiazinderivaten. *Med. Klin.* **1955**, 1451. — KÜCHLER, A., u. R. KOCH: Die Wirkung des Megaphen auf das weiße Blutbild und seine Beziehung zum Nebennieren-Hypophysensystem. *Klin. Wschr.* **1954**, 32. — KUSCHKE, H. J., u. J. FRANTZ: Über eine hyperglykämische Wirkung von Reserpin. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **224**, 269 (1955). — LANDGREBE, B.: Über Erfahrungen mit Reserpin (Sedaraupin) in der psychiatrischen Klinik. *Med. Mschr., Stuttgart* **1955**, 610. — NEUGEBAUER, R., u. E. K. LANG: Der Einfluß von Rauwolfia serpentina Benth. Gesamtextrakt auf den Kohlenhydrathaushalt. *Wien. med. Wschr.* **103**, 966 (1953). — NITSCH, K.: Der Einfluß von Hydergin und Ganglienblockade auf den Blutzucker. *Vortr. a. d. IV. Neuroverget. Symposium Florenz* **21**.—24. 9. 1953. *Acta neurovegetativa* (Wien) **9**, 260 (1954). — RICCI, G. C., e M. RICORDATI: Azione di un alcaloide della Rauwolfia serpentina f. degli estratti totali sulla glicemia. *Boll. Soc. med. Livornese Anno soc.* **1955**. — ROTH, H.: Traubenzuckerbelastung nach Schädeltrauma. *Schweiz. med. Wschr.* **1943**, 28. — SIMOES, M., u. S. OSSWALD: Chlorpromazine protection against Alloxan Diabetes. *Metabolism*, **Baltimore** **3**, 333 (1955). — STAEBLIN, J. E., u. P. KIELHOLZ: Largactil, ein neues vegetatives Dämpfungsmittel bei psychiatrischen Störungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1953**, 25, 581. — TRIGOS, G., and W. McCULLOCH: The protein profile in Chlorpromazine therapy. *Dis. Nerv. System* **16**, 309 (1955). — ZILLINGER, G.: Klinische Versuche mit der Kombination Megaphen-Insulin. *Ärztl. Forsch. Würzburg* **9**, 124 (1955).